

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) RU (11) **2 626 677** (13) C1ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

[A61K 31/433 \(2006.01\)](#)[A61P 3/10 \(2006.01\)](#)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: прекратил действие, но может быть восстановлен (последнее изменение статуса:  
28.01.2019)(21)(22) Заявка: [2016108584](#), 09.03.2016(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
09.03.2016

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 09.03.2016

(45) Опубликовано: [31.07.2017](#) Бюл. № 22

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2411936 C2 20.02.2011. DE 10150517 A1 17.04.2003. АЛИСУЛТАНОВА Н.Ж. и др. "Изменение активности сукцинатдегидрогеназы митохондрий крыс под воздействием соединений класса 1,3,4-тиадиазина в условиях *in vitro*". Известия Самарского научного центра РАН, 2014, т.16, no5(4), 1205-1208. ЛОГВИНОВА Ю.С. и др. "Антиагрегационное действие 2-морфолино-5-(тиенил-2)-6Н-1,3,4-тиадиазин шидробромида в экспериментах *in vitro* и *ex vivo*". Экспериментальная и клиническая фармакология, 2013, т.76, no 2, с.13-16. HASSAN AA et al."Synthesis of 1,3,4-thiadiazole, 1,3,4-thiadiazine, 1,3,6-thiadiazepane and quinoxaline derivatives from symmetrical dithiobiureas and thioureidoethylthiourea derivatives".Molecules 2005 Aug 31;10(7):822-32, реферат, найдено 22.12.2016 из PubMed PMID:18007352 .

Адрес для переписки:

620002, г. Екатеринбург, К-2, ул. Мира, 19,  
УрФУ, центр интеллектуальной  
собственности, Маркс Т.В.

(72) Автор(ы):

Емельянов Виктор Владимирович (RU),  
Сидорова Лариса Петровна (RU),  
Саватеева Екатерина Андреевна (RU),  
Булавинцева Татьяна Сергеевна (RU),  
Гетте Ирина Федоровна (RU),  
Максимова Надежда Евгеньевна (RU),  
Мочульская Наталия Николаевна (RU),  
Черешнев Валерий Александрович (RU),  
Чупахин Олег Николаевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего  
образования "Уральский федеральный  
университет имени первого Президента  
России Б.Н. Ельцина" (RU)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ 2-МОРФОЛИНО-5-ФЕНИЛ-6Н-1,3,4-ТИАДИАЗИНА С АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТОЙ В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВА КОРРЕКЦИИ АЛЛОКСАНОВОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

(57) Реферат:

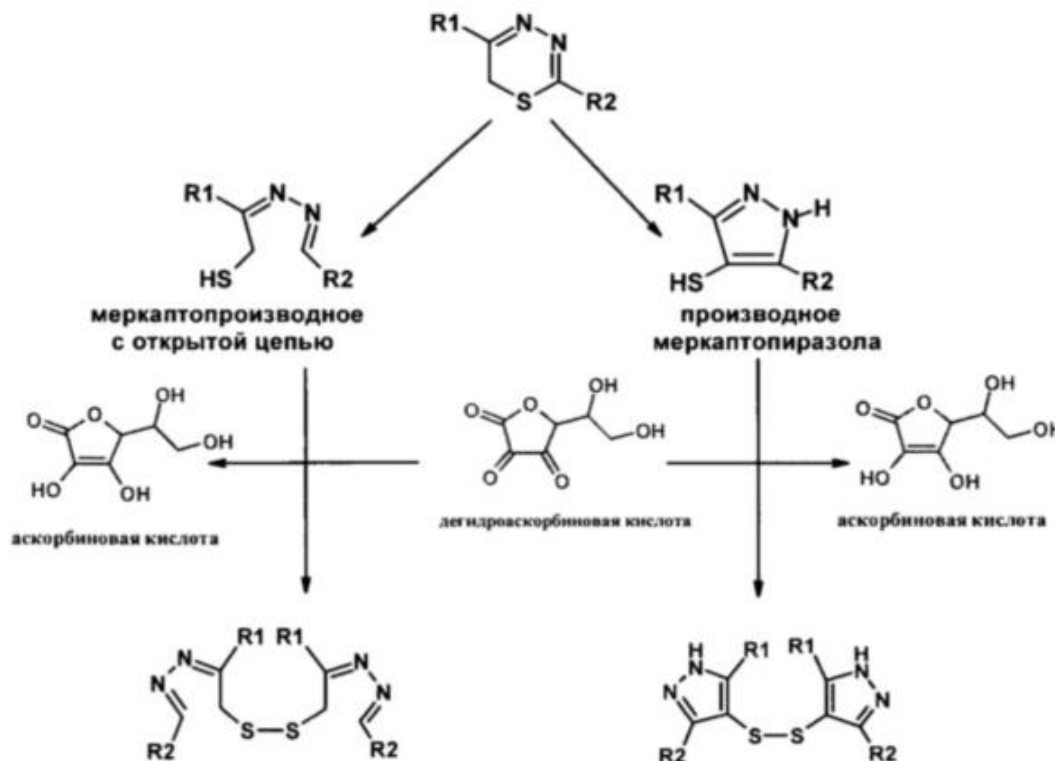
Изобретение относится к медицине, а именно к экспериментальной фармакологии, и касается применения композиции 2-морфолино-5-фенил-6Н-1,3,4-тиадиазина с аскорбиновой кислотой для коррекции экспериментального аллоксанового сахарного диабета. Для этого экспериментальным животным (крысам) вводят 2-морфолино-5-фенил-6Н-1,3,4-тиадиазин в дозе 40 мг/кг внутримышечно одновременно с аскорбиновой кислотой в дозе 20 мг/кг. Это обеспечивает эффективное лечение диабета в конкретных условиях эксперимента за счет синергетического действия компонентов композиции. 1 табл.

Изобретение относится к области медицины, в частности - экспериментальной фармакологии (новым биологически активным соединениям).

В поиске новых противодиабетических средств важную роль играет их способность корректировать метаболические нарушения при сахарном диабете. Чрезвычайно актуален поиск соединений, обладающих множественным корректирующим действием на метаболические нарушения - гипергликемию, оксидативный стресс и неферментативное гликозилирование белков [1, 2].

Результаты экспериментальных исследований показывают высокую биологическую активность группы оригинальных синтетических соединений класса 1,3,4-тиадиазина, которые обладают отличительным свойством - способностью к раскрытию и сужению шестичленного гетерокольца 1,3,4-тиадиазина с образованием пятичленного кольца, - меркаптопиразола или тиольного производного с раскрытой цепью [3]. Они могут выступать в качестве антиоксидантов и блокаторов неферментативного гликозилирования белков [4]. В этом классе были получены новые соединения с уникальным комплексом антиоксидантного, гипотермического, гипометаболического действия [5]. Были также найдены соединения, которые влияют на гемостаз [6] и обладают противовоспалительным эффектом [6].

Наши предыдущие исследования [4] показывают способность производных 1,3,4-тиадиазина корректировать метаболические нарушения при экспериментальном аллоксановом сахарном диабете. Антиоксидантный эффект 1,3,4-тиадиазинов реализуется за счет восстанавливающей способности вероятной при трансформации, - раскрытой меркаптоформы или меркаптопиразольных производных по отношению к дегидроаскорбиновой кислоте - эндогенному продукту окисления аскорбиновой кислоты *in vivo* и *in vitro* (схема).



Из научных статей известно применение аскорбиновой кислоты для коррекции экспериментального аллоксанового сахарного диабета у животных [7-9]. Антиоксидантный эффект аскорбиновой кислоты позволяет корректировать функцию сосудистого эндотелия, энергетический и липидный обмен, что благоприятно сказывается на развитии поражения сосудов при аллоксановом сахарном диабете.

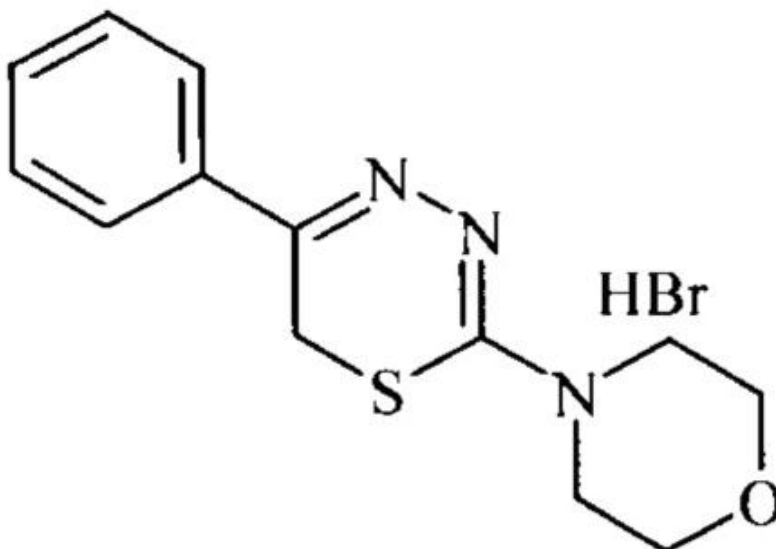
Синергизм антиоксидантного действия 1,3,4-тиадиазинов и аскорбиновой кислоты дает основание полагать их взаимно усиливающий эффект при коррекции

экспериментального аллоксанового сахарного диабета. Для проверки данной гипотезы был проведен следующий эксперимент.

Метод и результаты исследования

Эксперименты проведены на белых крысах-самцах линии Wistar массой 200-300 г. Для исследования способности фармацевтической композиции представителя класса 1,3,4-тиадиазина с аскорбиновой кислотой корректировать течение экспериментального аллоксанового сахарного диабета, моделировали его путем трехкратного внутрибрюшинного введения аллоксана в суммарной дозе 300 мг/кг массы животного.

Эксперимент *in vivo* проводился с 2-морфолино-5-фенил-6Н-1,3,4-тиадиазином, гидробромидом (соединение L-17).



Фармацевтическую композицию, содержащую соединение L-17 в дозе 40 мг/кг и аскорбиновую кислоту в дозе 20 мг/кг массы животного (2:1), вводили внутримышечно с периодичностью 3 раза в неделю в течение 4-х недель. Вещества смешивали и предварительно растворяли в воде для инъекций.

По окончании эксперимента в крови животных определяли концентрацию глюкозы и общего белка. Для характеристики активности процесса неферментативного гликозилирования белков (НГБ) у животных определяли концентрацию фруктозамина (ФА) плазмы и гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) крови, концентрацию ФА в гомогенатах органов. Активность свободнорадикального окисления липидов оценивали по концентрации малонового диальдегида (МДА) плазмы крови.

Применение фармацевтической композиции L-17 с аскорбиновой кислотой позволяет улучшить результаты коррекции аллоксанового СД по важнейшим показателям нарушенного метаболизма - уровню глюкозы и гликозилированных белков крови.

Таблица

**Биохимические показатели крови и органов крыс**  
**при развитии аллоксанового сахарного диабета на фоне введения**  
**фармацевтической композиции 2-морфолино-5-фенил-6H-1,3,4-тиадиазина**  
**с аскорбиновой кислотой,  $M \pm m$**

Показатель	Основная группа (коррекция композицией L-17 + аскорбиновая кислота)	Группа сравнения (коррекция соединением L-17)	Контрольная группа (аллоксановый сахарный диабет)
<b>Кровь</b>			
Глюкоза, ммоль/л	15,6±2,83*#	23,7±2,22*#	34,6 ±3,42
HbA <sub>1c</sub> , %	5,2±0,64*#	6,5 ± 0,71*	9,1 ± 0,82
Фруктозамин, мкмоль/г белка	3,7±0,43*	3,2 ± 0,94*	4,7 ± 0,51
МДА, нмоль/л	188±28,1*	106± 26,8*	441 ± 19,4
<b>Гомогенаты органов</b>			
Фруктозамин почки, мкмоль/г белка	14,6±1,13*	15,6±2,23*	45,2±3,74
Фруктозамин печень, мкмоль/г белка	9,1 ± 0,28*	8,6±1,58*	20,9±7,99

\* - статистически значимые различия с контрольной группой,  $p < 0,05$

# - статистически значимые различия между группой сравнения и опытной группой,  $p < 0,05$

Результаты эксперимента свидетельствуют, что введение аллоксана приводило к выраженной гипергликемии, накоплению гликозилированных белков в крови и органах животных. Гипергликемия и активация неферментативного гликозилирования белков вызывали состояние оксидативного стресса и накопление МДА в крови.

Соединение 2-морфолино-5-фенил-6H-1,3,4-тиадазин, гидробромид частично корректировал метаболические нарушения при развитии аллоксанового СД: отмечалось снижение гипергликемии и концентрации HbA<sub>1c</sub> в крови, а также ФА в почках и печени животных.

Введение животным фармацевтической композиции указанного состава улучшило результаты коррекции аллоксанового СД и позволило дополнительно снизить уровень гликемии на 25% и HbA<sub>1c</sub> на 15% в сравнении с результатом, полученным для соединения L-17 без аскорбиновой кислоты (см. таблицу).

Способность производных 1,3,4-тиадиазина ослаблять метаболические нарушения при развивающемся аллоксановом СД связывается, прежде всего, с защитой  $\beta$ -клеток островков Лангерганса от индуцированного аллоксаном оксидативного стресса, приводящего к гибели панкреатических эндокриноцитов, а также со способностью блокировать реакцию неферментативного гликозилирования белков. В качестве биохимического механизма такого влияния может рассматриваться способность 2-морфолино-5-фенил-6H-1,3,4-тиадиазина трансформироваться в замещенный меркаптопиразол или тиольное производное с открытой цепью.

Таким образом, техническим результатом данного изобретения является ранее неизвестное применение для коррекции экспериментального аллоксанового сахарного диабета фармацевтической композиции 2-морфолино-5-фенил-6H-1,3,4-тиадиазина, гидробромид с аскорбиновой кислотой, которая усиливает его противодиабетическое действие. Ключевым моментом корректирующего действия композиции является снижение выраженности гипергликемии и метаболических нарушений при экспериментальном аллоксановом сахарном диабете у животных.

Список литературы

1. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. И.И. Дедова и М.В. Шестаковой. М., 2011, - 808 с.

2. Спасов А.А., Петров В.И., Чепляева Н.И., Ленская К.В. Фундаментальные основы поиска лекарственных средств для терапии сахарного диабета 2-го типа // Вестник РАМН. - 2013 - №2. - С. 43-49.
3. Сидорова Л.П., Перова Н.М., Егорова Л.Г., Новикова А.П. Изучение реакционной способности 1,3,4-тиадиазинов в кислой и щелочной средах при трансформации в пиразолы // Тезисы I Всесоюзной конференции по теоретической органической химии. Волгоград, 29.09-05.10.1991 г. С. 232.
4. Емельянов В.В., Саватеева Е.А., Сидорова Л.П., Цейтлер Т.А., Булавинцева Т.С., Гетте И.Ф., Данилова И.Г., Максимова Н.Е., Мочульская Н.Н., Чупахин О.Н., Черешнев В.А. Коррекция метаболических нарушений при аллоксановом сахарном диабете производными 1,3,4-тиадиазина // Российский иммунологический журнал. - 2015. - Т. 9 (18), №2(1). - С. 487-489.
5. О.Н. Чупахин, Л.П. Сидорова, Э.А. Тарахтий, А.П. Новикова, Н.М. Перова и др., патент РФ №2152943 (2000).
6. О.Н. Чупахин, Л.П. Сидорова, Н.М. Перова и др. Патент РФ №2456284 (2012).
7. Effect of ascorbic acid on oxygen consumption, glycolysis and lipid metabolism of diabetic rat testis. Ascorbic acid and diabetes, I / A.A. Sharaf et al. // J. Clin. Chem. Clin. Biochem. - 1978 Dec; 16(12). - P. 651-655.7.
8. Vitamin C improves basal metabolic rate and lipid profile in alloxan-induced diabetes mellitus in rats / D.U. Owu, A.B. Antai, K.H. Udofia, A.O. Obembe, K.O. Obasi, M.U. Eteng // J. Biosci. 2006. - V. 31, №5. - P. 575-579.
9. Ascorbic acid supplementation restores defective leukocyte-endothelial interaction in alloxan-diabetic rats / R.C. Zanardo, J.W. Costa Cruz, M.A. Oliveira, Z.B. Fortes // Diabetes Metab. Res. Rev. - 2003 Jan-Feb; 19(1). - P. 60-68.

#### Формула изобретения

Применение композиции 2-морфолино-5-фенил-6Н-1,3,4-тиадиазина с аскорбиновой кислотой в качестве средства коррекции экспериментального аллоксанового сахарного диабета.

#### ИЗВЕЩЕНИЯ

**ММ4А Досрочное прекращение действия патента из-за неуплаты в установленный срок пошлины за поддержание патента в силе**

Дата прекращения действия патента: **10.03.2018**

Дата внесения записи в Государственный реестр: **22.01.2019**

Дата публикации и номер бюллетеня: [22.01.2019](#) Бюл. №03